

Edukační materiály

YERVOY™ (ipilimumab)

Důležitá upozornění k předcházení závažných následků možných nežádoucích účinků léčivého přípravku YERVOY™

Přípravek YERVOY™ (ipilimumab) je indikován k léčbě nádorových onemocnění, v monoterapii nebo v kombinaci s nivolumabem.

Používejte tuto brožuru při léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu **ipilimumabem v monoterapii** u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších.

Při léčbě **ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem** použijte edukační materiál k přípravku Opdivo (nivolumab).

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.cz

Doplňte prosím i přesný obchodní název přípravku a jeho číslo šarže.

Podezření na nežádoucí účinky můžete také hlásit oddělení farmakovigilance společnosti Bristol-Myers Squibb na telefonní číslo: **+420 221 016 173** nebo na e-mail: medinfo.czech@bms.com

Tento průvodce

- Je poskytován zdravotnickým pracovníkům, kteří se podílejí na léčbě pacientů ipilimumabem v monoterapii (při léčbě ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem použijte prosím edukační materiál k přípravku Opdivo (nivolumab)).
- Je nezbytný k zajištění bezpečné a účinné léčby ipilimumabem a správného zvládnutí imunitně podmíněných nežádoucích účinků (immune-related adverse reactions = irARs).
- Má být přečten před předepsáním a podáním ipilimumabu.
- Poskytuje informace o Informační brožure pro pacienty a Kartě pacienta. Je důležité prohlédnout si s pacienty Informační brožuru pro pacienty před každým léčebným cyklem pro lepší pochopení nežádoucích účinků a pro zdůraznění nezbytnosti vyhledání zdravotní pomoci v případě, že se u nich objeví nežádoucí účinky.

Souhrn důležitých informací

- Ipilimumab zvyšuje riziko výskytu závažných imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irARs), mezi něž může patřit průjem, kolitida, hepatitida, zánět kůže, neurologické nežádoucí účinky, endokrinopatie, zánět očí a jiné irARs.
- Tyto irARs se mohou vyskytnout i několik měsíců po podání poslední dávky ipilimumabu, je tedy potřebné delší sledování pacienta.
- Časná diagnostika a náležitá léčba irARs jsou nezbytné k minimalizaci potenciálně životu nebezpečných komplikací.
- Podezření na nežádoucí účinky musí být neprodleně vyhodnocena s ohledem na vyloučení infekční nebo jiné alternativní etiologie.
- S ohledem na závažnost příznaků může být nutné podávání ipilimumabu přerušit nebo trvale ukončit, a také může být nutná systémová terapie vysokými dávkami kortikosteroidů nebo jiná imunosupresivní terapie.
- Prosím, informujte svého pacienta o příznacích těchto irARs a důležitosti jejich neodkladného hlášení ošetřujícímu lékaři. K tomuto účelu slouží Informační brožura pro pacienty a Karta pacienta.
- Prosím, poučte svého pacienta, aby měl Kartu pacienta neustále u sebe a ukázal ji zdravotnickým pracovníkům při každé návštěvě jakéhokoli zdravotnického zařízení.

Průvodce předepisováním ipilimumabu

Dřív než předepíšete ipilimumab, a také před každou infuzí, je třeba vyšetřit:

- jaterní testy
- testy funkce štítné žlázy
- známky nebo symptomy irARs, včetně průjmu nebo kolitidy
- a informovat se, zda pacientka není těhotná nebo neplánuje otěhotnět, nebo zda nekojí.

Upozornění

Podávání ipilimumabu je třeba se vyhýbat u pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde další aktivace imunitního systému může být potenciálně bezprostředně život ohrožující.

- Další informace o ipilimumabu najdete v Souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci.
- Elektronickou verzi této brožury naleznete na pwa.ltd/yervoy-hcp-cz

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Při léčbě ipilimumabem se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky (immune-related adverse reactions = irARs), jež mohou zahrnovat:

- **Kolitidu**, která se může zhoršit a vyústit v krvácení nebo perforaci střeva.
- **Hepatitidu**, která může vést k selhání jater.
- **Zánět kůže**, který se může zhoršit a vyústit v těžkou kožní reakci (např. toxická epidermální nekrolýza – TEN, léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms = DRESS syndrom).
- **Neurologické** nežádoucí účinky, které mohou vést k motorické nebo sensorické neuropatii.
- **Endokrinopatie**, zahrnující hypofýzu, nadledviny nebo štítnou žlázu, které mohou narušit jejich funkci.
- **Zánět očí.**

V klinických studiích se objevily jednotlivé případy **těžkých reakcí na infúzi**.

Další irARs: uveitida, eozinofilie, zvýšená hladina lipáz, glomerulonefritida. U pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s peptidovou vakcínou gp100 byly také hlášeny iritida, hemolytická anémie, zvýšená hladina amyláz, multiorgánové selhání a pneumonitida. V průběhu peregistračního sledování byly hlášeny případy Vogt-Koyanagi-Haradova (VKH) syndromu.

Časná diagnostika a odpovídající léčba

- Rychlé rozpoznání nežádoucích účinků a jejich odpovídající léčba jsou nezbytné k minimalizaci životu nebezpečných komplikací. K vyřešení závažných irARs možná bude nutné nasadit vysoké dávky systémových kortikosteroidů a případně i další terapii imunosupresiv.¹
- K získání kompletních informací o bezpečnosti léčby prostudujte, prosím, rovněž Souhrn informací o přípravku. Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- irARs se mohou vyskytnout i několik měsíců po poslední dávce ipilimumabu.¹

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky a úprava léčby

IMUNITNĚ PODMÍNĚNÁ REAKCE	STUPEŇ ZÁVAŽNOSTI	ÚPRAVA LÉČBY
Gastrointestinální (průjem, kolitida)	Stupeň 1 nebo 2	Pacient může pokračovat v léčbě ipilimumabem. Doporučuje se symptomatická léčba (např. loperamid, doplnění tekutin) a důkladné monitorování. Pokud se znovu objeví mírné až středně těžké symptomy nebo symptomy přetrvávající 5–7 dnů, vysadte plánovanou dávku ipilimumabu a zahajte terapii kortikosteroidy (např. prednison v dávce 1 mg/kg perorálně jednou denně). Pokud dojde k ústupu potíží na stupeň 0–1 nebo návratu k výchozímu stavu, lze podávání ipilimumabu obnovit.
	Stupeň 3 nebo 4	Trvale ukončete podávání ipilimumabu a okamžitě zahajte terapii nitrožilními kortikosteroidy (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den). Jakmile jsou symptomy pod kontrolou, zahajte snižování dávky kortikosteroidů založené na klinickém úsudku. Snižování dávky kortikosteroidů má trvat nejméně 1 měsíc, aby se předešlo návratu reakce.
Hepatotoxicita	Zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu stupně 2	Vysadte plánovanou dávku ipilimumabu a sledujte hodnoty jaterních testů až do ústupu. Po zlepšení lze podávání ipilimumabu obnovit.
	Zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete podávání ipilimumabu a okamžitě zahajte terapii nitrožilními kortikosteroidy (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den nebo jeho ekvivalent). Monitorujte jaterní testy až do normalizace. Jakmile jsou symptomy pod kontrolou, zahajte snižování dávky kortikosteroidů založené na klinickém úsudku. Snižování dávky kortikosteroidů má trvat nejméně 1 měsíc, aby se předešlo návratu reakce. Zvýšení jaterních testů během snižování dávky řešte zvýšením dávky kortikosteroidů a pomalejším vysazováním kortikosteroidů.
Kožní (vyrážka, pruritus, DRESS, TEN)	Vyrážka stupně 1 a 2 nebo pruritus stupně 1	Pacient může pokračovat v léčbě ipilimumabem. Doporučuje se symptomatická léčba (např. antihistaminika). Pokud symptomy přetrvávají 1 až 2 týdny a nezlepšují se při podávání lokálních kortikosteroidů, zahajte podávání perorálních kortikosteroidů (např. prednison v dávce 1 mg/kg/den nebo jeho ekvivalent).
	Vyrážka stupně 3 nebo pruritus stupně 2	Vysadte plánovanou dávku ipilimumabu. Pokud se symptomy zlepší na stupeň 1 nebo ustoupí, lze podávání ipilimumabu obnovit.
	Vyrážka stupně 4 nebo pruritus stupně 3	Trvale ukončete podávání ipilimumabu a okamžitě zahajte terapii vysokými dávkami systémových nitrožilních kortikosteroidů (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den). Jakmile jsou symptomy pod kontrolou, zahajte snižování dávky kortikosteroidů založené na klinickém úsudku. Snižování dávky kortikosteroidů má trvat nejméně 1 měsíc, aby se předešlo návratu reakce.

KRITÉRIA ZÁVAŽNOSTI DLE NCI CTCAE V.4					
	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 5
Kolitida	Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Bolest břicha; hlen nebo krev ve stolici	Silná bolest břicha; změny v zažívání a defekaci; indikována lékařská intervence; známky peritoneálního dráždění	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí

KRITÉRIA ZÁVAŽNOSTI DLE NCI CTCAE V.4					
	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 5
Hepatobiliární poruchy	Asymptomatické nebo mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Střední intenzita; indikována minimální, lokální nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1} přiměřené věku	Vážné nebo klinicky významné příznaky nikoliv však život ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2}	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Zvýšení ALT/AST	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	
Zvýšení bilirubinu	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 10.0 x ULN	>10.0 x ULN	
Alergické reakce	Přechodné návaly horka nebo vyrážka, léková horečka < 38 °C; není třeba intervence	nutná intervence nebo přerušení infuze; rychlá odpověď na symptomatickou léčbu (např. antihistaminika, nesteroidní antiflogistika, narkotika); profylaktická medikace indikována na ≤ 24 hod	Trvající delší dobu (např. bez rychlé odpovědi na symptomatickou léčbu a/nebo krátké přerušení infuze); návrat symptomů po počátečním zlepšení stavu; v případě klinických následků indikována hospitalizace (např. narušení funkce ledvin, plicní infiltrát)	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Bulózní dermatózy	Papuly a/nebo pustuly pokrývající <10 % povrchu těla, které mohou, ale nemusí být spojeny s pruritem nebo bolestivostí	Papuly a/nebo pustuly pokrývající 10–30 % povrchu těla, které mohou, ale nemusí být spojeny s pruritem nebo bolestivostí; má psychosociální důsledky; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1}	Papuly a/nebo pustuly pokrývající >30 % povrchu těla, které mohou, ale nemusí být spojeny s pruritem nebo bolestivostí; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2} ; spojeny s lokální superinfekcí vyžadující perorální antibiotickou léčbu	Papuly a/nebo pustuly pokrývající jakékoliv % povrchu těla, které mohou, ale nemusí být spojeny s pruritem nebo bolestivostí, ale jsou spojeny s rozsáhlou superinfekcí vyžadující intravenózní antibiotickou léčbu; život ohrožující důsledky	Úmrtí
Toxická epidermální nekrolýza				Odlupování kůže na ≥ 30 % povrchu těla s navazujícími symptomy (např. erytém, purpura, odloučení epidermis)	Úmrtí
DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)	Asymptomatické nebo mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Střední intenzita; indikována minimální, lokální nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1} přiměřené věku	Vážné nebo klinicky významné příznaky nikoliv však život ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2}	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí

NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events = běžná terminologická kritéria nežádoucích účinků dle Národního institutu pro rakovinu

ULN - upper limit of normal = horní hranice normy

*1 běžné každodenní aktivity = příprava jídla, nákupy, telefonování, správa financí atd.

*2 každodenní péče o sebe sama = osobní hygiena, oblékání, stravování, užívání léků

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky a úprava léčby

IMUNITNĚ PODMÍNĚNÁ REAKCE	STUPEŇ ZÁVAŽNOSTI	ÚPRAVA LÉČBY
Neurologická (syndrom Guillain-Barré, příznaky podobné myasthenia gravis, svalová slabost, senzorycká neuropatie, motorická neuropatie)	Neuropatie stupně 2	Vysadte plánovanou dávku ipilimumabu pokud je pravděpodobné, že reakce s ním souvisí. Pokud symptomy ustoupí do původního stavu, je možné obnovit podávání ipilimumabu.
	(Senzorycká) neuropatie stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete podávání ipilimumabu pokud existuje podezření na souvislost s ním. Lečte pacienta podle místních postupů pro léčbu senzorycké neuropatie a okamžitě zahajte podávání nitrožilních kortikosteroidů (např. methylprednisolon 2 mg/kg/den).
	(Motorická) neuropatie stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete podávání ipilimumabu bez ohledu na příčinu.
Endokrinopatie (hypofyzitida, hypopituitarismus, nedostatečnost nadledvin, hypotyreóza)	Příznaky adrenální krize	Zahajte okamžitě podávání nitrožilních kortikosteroidů s mineralokortikoidní aktivitou a vyšetřete pacienta na přítomnost sepse nebo infekcí.
	Příznaky adrenální insuficience (ne krize)	Zvažte další vyšetření (zahrnující laboratorní a zobrazovací vyšetření). Zvažte zhodnocení výsledků vyšetření endokrinní funkce před zahájením terapie kortikosteroidy.
	Abnormální zobrazení hypofýzy nebo laboratorní testy endokrinní funkce	Vysadte plánovanou dávku ipilimumabu a zahajte krátkou terapii kortikosteroidy (např. dexamethason 4 mg každých 6 hodin nebo jeho ekvivalent). Je třeba zahájit odpovídající hormonální substituční terapii. Může být nezbytná dlouhodobá hormonální substituční léčba. Jakmile budou příznaky pod kontrolou, lze obnovit podávání ipilimumabu a zahájit snižování dávky kortikosteroidů, které má trvat nejméně 1 měsíc, aby se předešlo návratu reakce.

KRITÉRIA ZÁVAŽNOSTI DLE NCI CTCAE V.4					
	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 5
Syndrom Guillain-Barré (poruchy nervového systému obecně)	Asymptomatický nebo mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Střední intenzita; indikována minimální, lokální nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1} přiměřené věku	Vážné nebo klinicky významné příznaky nikoliv však život ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2}	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Příznaky podobné myasthenia gravis (poruchy nervového systému obecně)	Asymptomatické nebo mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Střední intenzita; indikována minimální, lokální nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1} přiměřené věku	Vážné nebo klinicky významné příznaky nikoliv však život ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2}	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí

KRITÉRIA ZÁVAŽNOSTI DLE NCI CTCAE V.4					
	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 5
Periferní motorická neuropatie	Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Symptomy střední intenzity; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1}	Závažné příznaky; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2} ; indikována asistenční pomůcka	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Periferní senzorycká neuropatie	Asymptomatická; ztráta hlubokých šlachových reflexů nebo parestázie	Symptomy střední intenzity; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1}	Závažné příznaky; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2}	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Hypofyzitida (endokrinní poruchy obecně)	Asymptomatická nebo pouze mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Střední intenzita; indikována minimální, lokální nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1} přiměřené věku	Závažná nebo lékařsky významná nikoliv však život ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2}	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Hypotyreóza	Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Symptomatická; indikace k substituční léčbě štítné žlázy; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1}	Závažné příznaky; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2} ; indikace k hospitalizaci	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Hypopituitarismus (endokrinní poruchy obecně)	Asymptomatická nebo pouze mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Střední intenzita; indikována minimální, lokální nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1} přiměřené věku	Závažná nebo lékařsky významná nikoliv však život ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2}	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Nedostatečnost nadledvin	Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nále; není třeba intervence	Symptomy střední intenzity; je indikována lékařská intervence	Závažné příznaky; indikace k hospitalizaci	Život ohrožující stav; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí

NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events = běžná terminologická kritéria nežádoucích účinků dle Národního institutu pro rakovinu
^{*1} běžné každodenní aktivity = příprava jídla, nákupy, telefonování, správa financí atd.
^{*2} každodenní péče o sebe sama = osobní hygiena, oblékání, stravování, užívání léků

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky a úprava léčby

IMUNITNĚ PODMÍNĚNÁ REAKCE	STUPEŇ ZÁVAŽNOSTI	ÚPRAVA LÉČBY
Další irAR (uveitida, eosinofilie, zvýšení hladiny lipázy, glomerulonefritida, iritida, hemolytická anemie, zvýšení hladiny amylázy, multiorgánové selhání, pneumonitida, VKH syndrom)	Stupeň 3 nebo 4	Trvale ukončete podávání ipilimumabu. Reakce si může vyžádat okamžité vysoké dávky systémové kortikosteroidní terapie.
	Uveitida, iritida a episkleritida související s ipilimumabem	Pokud je to medicínsky indikováno, zvažte podávání očních kapek s lokálními kortikosteroidy.

KRITÉRIA ZÁVAŽNOSTI DLE NCI CTCAE V.4					
	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 5
Uveitida	Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nález	Přední uveitida; indikována medicínská intervence	Zadní uveitida nebo panuveitida	Slepota (20/200 nebo horší) postiženého oka	
Iritida (onemocnění očí obecně)	Asymptomatická nebo mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nález; není třeba intervence	Střední intenzita; indikována minimální, lokální nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1} přiměřené věku	Vážné nebo klinicky významné příznaky nikoliv však zrak ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2}	Zrak ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci; slepota (20/200 nebo horší) postiženého oka	
Eosinofilie (poruchy imunitního systému obecně)	Asymptomatická nebo mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nález; není třeba intervence	Střední intenzita; indikována minimální, lokální nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1} přiměřené věku	Vážné nebo klinicky významné příznaky nikoliv však život ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2}	Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Zvýšení hladiny lipázy	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 2.0 x ULN	>2.0 - 5.0 x ULN	>5.0 x ULN	
Glomerulonefritida	Asymptomatická nebo mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nález; není třeba intervence	Střední intenzita; indikována lokální nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1}	Závažná nebo lékařsky významná nikoliv však život ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2}	Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí

KRITÉRIA ZÁVAŽNOSTI DLE NCI CTCAE V.4					
	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 5
Zvýšení kreatininu	>1 - 1.5 x výchozí hodnota; >ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x výchozí hodnota; >1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 x výchozí hodnota; >3.0 - 6.0 x ULN	>6.0 x ULN	
Hemolýza	Pouze laboratorní známky hemolýzy (např. přímý/nepřímý antiglobulinový test, Coombsův test; schistocyty; snížený haptoglobin)	Známky hemolýzy a snížení hemoglobinu o ≥ 2 gramy	Indikována transfuze nebo medicínská intervence (např. steroidy)	Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí
Zvýšení sérové amylázy	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 2.0 x ULN	>2.0 - 5.0 x ULN	>5.0 x ULN	
Multiorgánové selhání			Šok s azotemií a poruchy acidobazické rovnováhy; závažné koagulační abnormality	Život ohrožující důsledky (např. vazopresor dependentní a/nebo oligurická, anurická, ischemická kolitida nebo laktátová acidóza)	Úmrtí
Pneumonitida	Asymptomatická; klinický nebo diagnostický nález; není třeba intervence	Symptomatická; indikace k medicínské intervenci; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1}	Závažné symptomy; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2} ; indikován kyslík	Život ohrožující útlum dýchání; indikace k neodkladnému zákroku (např. tracheotomie, intubace)	Úmrtí
VKH syndrom (poruchy imunitního systému obecně; viz také uveitida)	Asymptomatický nebo mírné symptomy; klinický nebo diagnostický nález; není třeba intervence	Střední intenzita; indikována minimální, lokální nebo neinvazivní intervence; omezující běžné každodenní aktivity ^{*1} přiměřené věku	Vážné nebo klinicky významné příznaky nikoliv však život ohrožující; indikace k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení; způsobující zdravotní neschopnost; omezující každodenní péči o sebe sama ^{*2}	Život ohrožující důsledky; indikace k neodkladné intervenci	Úmrtí

NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events = běžná terminologická kritéria nežádoucích účinků dle Národního institutu pro rakovinu

ULN - upper limit of normal = horní hranice normy

*1 běžné každodenní aktivity = příprava jídla, nákupy, telefonování, správa financí atd.

*2 každodenní péče o sebe sama = osobní hygiena, oblékání, stravování, užívání léků

Kdy má být podávání ipilimumabu trvale ukončeno

Trvale ukončete podávání ipilimumabu u pacientů s následujícími nežádoucími účinky:

- Průjem nebo kolitida stupně 3 nebo 4.
- Zvýšení AST, ALT nebo celkového bilirubinu stupně 3 nebo 4.
- Vyrážka stupně 4 (zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxickou epidermální nekrolýzu) nebo pruritus stupně 3.
- Motorická nebo senzorická neuropatie stupně 3 nebo 4.
- Imunitně podmíněné reakce stupně 3 nebo 4 (s výjimkou endokrinopatií stupně 3 nebo 4 kontrolovaných hormonální substituční léčbou nebo kožní vyrážky stupně 3).
- Imunitně podmíněné poruchy oka stupně ≥ 2 , které NEREAGUJÍ na lokální imunosupresivní terapii.
- Těžké reakce na infúzi.

Zvládnutí těchto nežádoucích účinků může vyžadovat také léčbu vysokými dávkami systémových kortikosteroidů, pokud se prokáže nebo je podezření, že jsou imunitně podmíněné (viz Souhrn informací o přípravku).

Kdy je třeba vysadit dávku ipilimumabu

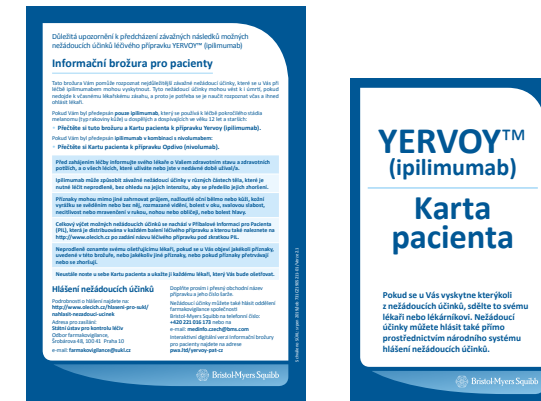
Vysadte dávku ipilimumabu u pacientů s následujícími irARs:

- Průjem nebo kolitida stupně 2, která buď není kontrolována medikamentózně, nebo která přetrvává (5-7 dnů) nebo se vyskytuje opakovaně.
- Zvýšení AST, ALT nebo celkového bilirubinu stupně 2.
- Kožní vyrážka stupně 3 nebo rozšířený/intenzivní pruritus stupně 2 bez ohledu na etiologii.
- Nežádoucí účinky endokrinních žláz stupně 3 nebo 4, které nejsou adekvátně kontrolovány hormonální substituční léčbou nebo imunosupresivní léčbou.
- Nevysvětlená motorická neuropatie, svalová slabost nebo senzorická neuropatie stupně 2 (trvající více než 4 dny).
- Jiné nežádoucí účinky stupně 2 (s výjimkou středně závažných reakcí na infúzi, které jsou pečlivě sledované).

Informační brožura pro pacienty a Karta pacienta

Je důležité předat Informační brožuru pro pacienty všem pacientům léčeným ipilimumabem jakmile se začnou léčit nebo požádají o nový výtisk. Informační brožuru pro pacienty lze využít i k rozhovoru s pacientem o léčbě ipilimumabem.

Informační brožura pro pacienty pomůže pacientům lépe porozumět jejich léčbě a informuje o tom, co dělat v případě výskytu nežádoucích účinků (například irARs). Navíc **obsahuje Kartu pacienta s kontaktními údaji ošetřujícího lékaře, kterou má mít pacient neustále při sobě.**



Kontrolní seznam k návštěvě pacienta (první a následující)

PRVNÍ NÁVŠTĚVA

- **Zkontrolujte**, zda nejsou přítomny symptomy irARs a ověřte jakékoliv předchozí zdravotní potíže.
- **Zkontrolujte** výsledky relevantních laboratorních vyšetření.
- **Předejte** pacientovi/pacientce Informační brožuru pro pacienty a prodiskutujte s ním/ní léčbu. Vyplňte Kartu pacienta a informujte jej/ji o tom, že je třeba ji nosit neustále při sobě.
- **Informujte pacienta/pacientku, že v případě výskytu či zhoršení jakékoliv nežádoucí reakce se nemá pokoušet léčit sám/sama pozorované symptomy (a to i pokud jsou pouze mírného charakteru), a že je třeba neodkladně vyhledat lékařskou pomoc, protože některé nežádoucí reakce se mohou bez léčby rychle zhoršit.**
- **Informujte pacienta/pacientku, že v průběhu léčby může dojít ke zvětšení nádoru, nebo ke vzniku nových nádorových ložisek, a že to neznamená, že léčba je neúčinná.**

VŠECHNY OSTATNÍ NÁVŠTĚVY

- **Zkontrolujte** výsledky relevantních laboratorních vyšetření.
- **Zkontrolujte**, zda nejsou přítomny symptomy irARs.
- **Připomeňte pacientovi/pacientce, aby se nepokoušel/a sám/sama léčit vlastní symptomy.**
- **Připomeňte pacientovi/pacientce, že v případě výskytu i mírné nežádoucí reakce je třeba Vás neprodleně kontaktovat, neboť některé nežádoucí reakce se mohou rychle zhoršovat, pokud nejsou léčeny.**
- **Připomeňte** pacientovi/pacientce, že včasná diagnostika a odpovídající léčba jsou nezbytné k minimalizaci životu nebezpečných komplikací.

**Další informace o přípravku YERVOY™ si můžete vyžádat na lince
lékařských informací Bristol-Myers Squibb na čísle 221 016 173.**

Elektronickou verzi této brožury naleznete na pwa.ltd/yervoy-hcp-cz

1. Souhrn údajů o přípravku YERVOY™.